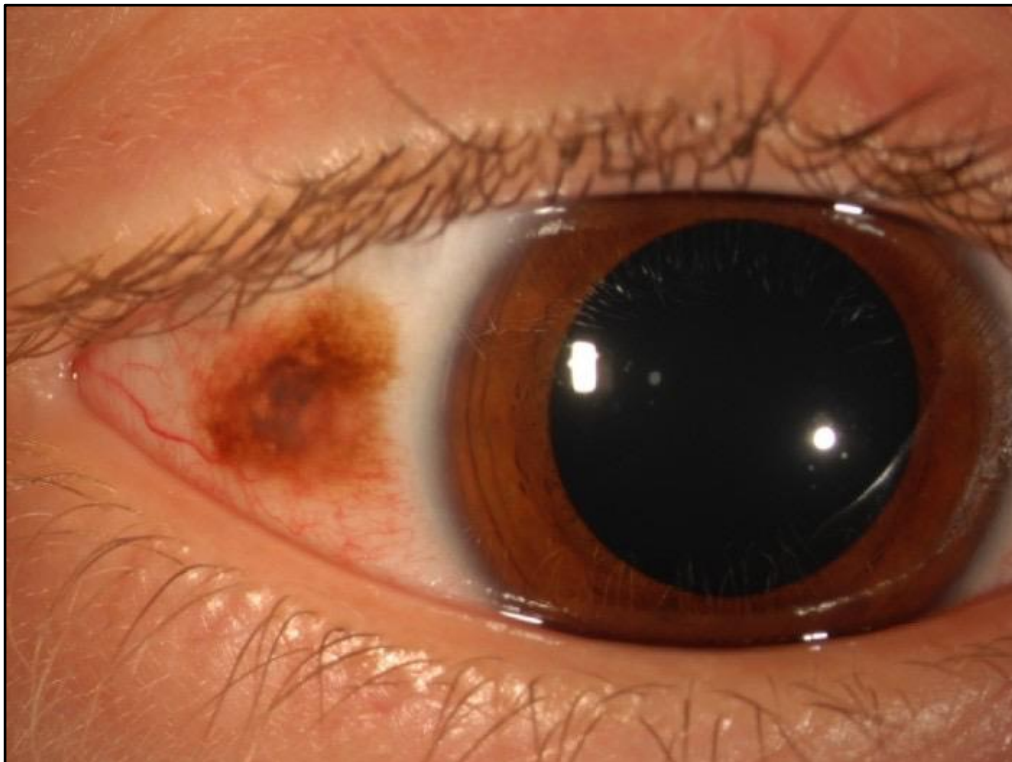


PIGMENTERTE LESJONER I KONJUNKTIVA, BEHANDLING PÅ ØYEAVDELINGEN, OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS SAMMENLIGNET MED INTERNASJONALE RETNINGSLINJER



Skrevet av Kofi Boateng og Kristian Vik
Veileder: overlege, førsteamanuensis Jon Klock Slettedal



UiO : Universitetet i Oslo

Innholdsfortegnelse

Forord—Valg av emnet	3
Abstrakt	4
1. Introduksjon	5
1.1. <i>Om konjunktiva</i>	5
1.1.1. Normal anatomi av konjunktiva	5
1.1.2. Mikroskopisk beskrivelse	7
1.2. <i>Om konjunktivale tumores</i>	8
1.3. <i>Nevus i konjunktiva</i>	9
1.3.1. Histologi av nevus	9
1.3.1. Behandling av konjunktival nevus	12
1.4. <i>PAM</i>	12
1.4.1 PAM uten atypi	14
1.4.2. PAM med atypi	15
1.4.3. Diagnose og behandling av PAM	16
1.5. <i>Konjunktival malignt melanom</i>	18
1.5.1. Definisjon og epidemiologi	18
1.5.2. Risikofaktorer	20
1.5.3. Klinikk	20
1.5.4. Behandling	23
1.5.5. Prognose	24
2. Metode	25
2.1. <i>Vurdering av litteratur/internasjonal praksis</i>	25
2.2. <i>Intervju med kirurger ved Oslo universitetssykehus.</i>	25
3. Resultat	27
3.1. <i>Vurdering av internasjonal praksis</i>	27
3.1.1 Internasjonal behandling og oppfølging av konjunktival nevus	27
3.1.2 Internasjonal behandling av PAM	27
3.1.3 Internasjonal behandling og oppfølging av konjunktivalt malignt melanom	28
3.2. <i>Presentasjon av intervjuet med kirurgen</i>	29
3.2.1 Behandling og oppfølging av konjunktival nevus ved OUS	30
3.2.2 Behandling og oppfølging av PAM ved OUS	30
3.2.3 Behandling og oppfølging av malignt melanom ved OUS	30
3.3. <i>Sammenligning mellom internasjonal praksis og OUS</i>	31
3.3.1 Sammenligning av behandling for nevus	31
3.3.2 Sammenligning av behandling av PAM	31
3.3.3. Sammenligning av behandling av konjunktivale melanomer	32
4. Diskusjon	34
5. Konklusjon	35
6. Referanseliste	36
7. Appendiks	39
7.1. <i>Spørreskjema for kirurgen, øyeavdelingen Ullevålssykehus</i>	39
7.2. <i>Appendix 2. Beskrivelse av arbeidsfordeling</i>	41

Forord—Valg av emnet

Øyet er et spennende og utfordrende tema med tanke på patologier og behandlingsmetoder. Uten tvil er synet det mest brukte og viktigste sansen vi har. Tap av funksjon kan bety en betraktelig nedsatt livskvalitet, spesielt for de som opplever dette i voksen alder.

Forskning om behandling av maligne patologier som primære konjunktivale melanoser er nødvendig for å utvikle nye metoder som kan øke pasientovlerlevelse, ivareta øyets funksjonen etter behandlingen og ikke minst å opprettholde pasientens livskvalitet.

Kofi Boateng tok først kontakt med veilederen førsteamanuensis og overlege Jon Klock Slettedal ved tanke på en selvstendig arbeid. Kristian Vik fikk vite om prosjektet og ble med i arbeidet.

Vi syntes det var en fordel å være to i prosjektet med tanke på å få mulighet til en faglig diskusjon om temaet. Vi tenkte på at med en god arbeidsfordeling så blir de selvstendige aspekter med å skrive en prosjektoppgave beholdt.

Forsidebilde viser primær akkvirert melanose (PAM), bildet hentet fra International society of ocular oncology (www.isoo.org/tumor).

Abstrakt

Background

Melanocytic proliferations in the conjunctiva, i.e. nevus, primary acquired melanosis (PAM) and malignant melanoma, account for up to 53% of all conjunctival neoplasms.

A biopsy is often necessary to correctly diagnose a pigmented lesion.

It is a challenge for clinicians and pathologists how to best manage these lesions, especially the premalignant types.

Purpose

To compare international guidelines and recommended practice for management of pigmented conjunctival lesions with the management and treatment used at The department of ophthalmology at Oslo University Hospital (OUS), Ullevål.

Method

We searched for review articles published during the last 10 years for international guidelines and recommended practice, ophthalmological textbooks and Internet sites. To obtain information about current clinical practice at the Department of Ophthalmology at OUS; we conducted an interview with surgeons. The data we obtained from this interview was compared with international guidelines.

Results

Biopsy with removal of the lesion is recommended if there is any suspicion of atypia or malignancy or if there is uncertainty of the exact nature of the lesion. If there is suspicion of malignancy, additional cryotherapy is performed at the time of biopsy.

A nevus and a PAM without atypia when removed doesn't need follow up. If PAM with atypia or malignant melanoma is found, follow up is necessary and additional treatment with mitomycin is recommended.

Conclusion

Pigmented lesions of the conjunctiva carry a risk of malignancy with a potentially fatal outcome for the patients. We found that The department of ophthalmology use up-to-date treatment along with international guidelines.

1. Introduksjon

1.1.Om konjunktiva

Konjunktiva består av flere typer vev og celler og kan generere forskjellige typer tumorer, i tillegg er den ganske sårbar ettersom det er den eneste slimhinnen i kroppen vår som er delvis eksponert for solstråler.

Konjunktivale tumorer deles i to hovedkategorier, nemlig kongenitte og ervervete lesjoner. De ervervede lesjonene deles videre etter hva slags vev de kommer fra, for eksempel epitelial, melanocytisk, vaskulær, fibrøs, nevral, histiocytisk, myksoid, myogenisk, lipomatøst, lymfoid, leukemisk, metastatisk eller sekundær tumor.

1.1.1. Normal anatomi av konjunktiva

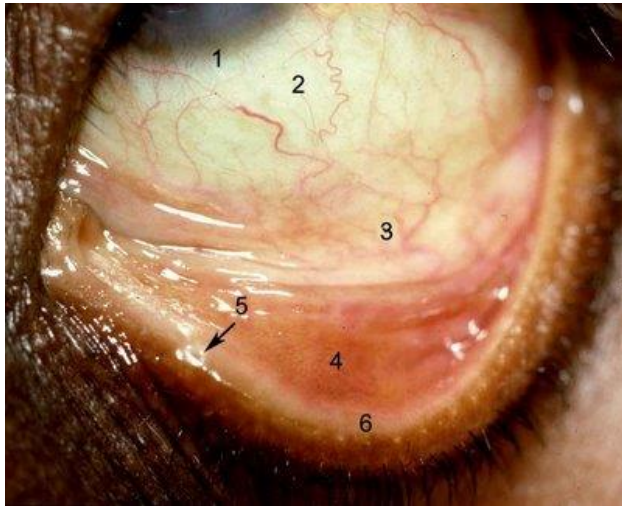
Konjunktiva er en av de fremre strukturene på bulbus oculi, den er en sammenhengende slimhinne som består av epitel og stroma, epitelet består av både plateepitel og sylinderepitel, plateepitelet er nærmest limbus og sylinderepitelet er nærmest fornix. Stroma består av fibrovaskulær bindevev som fortykkes i fornix og blir tynnere mot limbus.

Konjunktiva dekker hele innsiden av øyelokket og fornix, går over overflaten av øyeeplet og strekker seg helt mot limbus. Mot øyeeplet er det en hinne under konjunktiva; nemlig sklera som er støtteapparatet for bulbus oculi og en fortsettelse av cornea, limbus danner en sirkulær grense mellom konjunktiva og cornea.

Plica semilunaris og karunkel er også deler av konjunktiva. Førstnevnte er også kalt for tredje øyelokk, fins hos andre dyr som reptiler, fisker og fugler og kan trekkes sidelengs slik at det dekker hele øyeeplet. Hos mennesker er dette en loddrett fold som dekker medialkant av øyelokket og tillater mer vannrette bevegelse av øyet. Karunkel er lokalisert i medial kantus mellom øvre og nedre punktum lakrimale, den inneholder både konjunktivale og kutane strukturer som ikke keratinisert plateepitel og stroma med fibroblaster, melanocytter, talgkjertler, hårfollikler og tverrstripet muskelfibre.

Både epiteliale og stromale strukturer kan gi opphav til tumores i konjunktiva som ligner både klinisk og histopatologisk på andre slimhinner i kroppen, men konjunktiva er som nevnt tidligere ekstra sårbar ettersom den er delvis eksponert til sollys.

Karunkel er særlig unikt og kan generere tumores på samme linje som slimhinne og hud.



Figur 1. Makroskopisk oversiktsbilde av konjunktiva. 1. limbus, 2.bulbær konjunktiva, 3.tarsal konjunktiva, 4.tarsus, 5.punktum, 6.marginal konjunktiva. Bilde tatt fra: www.missionforvisionusa.org. Mission for vision. Anatomy of the human eye.

Konjunktivas viktigste anatomiske deler

Konjunktiva er en tynn, slimete membran som dekker indre øyelokk (tarsal og palpebral del), den danner også omslagsfolden. Konjunktiva har en beskyttende funksjon og tillater øyelokket til å bevege seg jevnt over bulbus oculi. Den har også rike lymfatiske kanaler med forbindelser til glandula parotis og glandula submandibularis.

Bulbær konjunktiva

Denne delen av konjunktiva dekker fremre del av sklera og epitelet i cornea, den består av sylinderepitel. Det er mange goblet celler særlig i nedre og nasale delen nær fornix. Man finner også substantia propria med løs bindevev og spredte inflammatoriske celler og tettbundet kollagen.

Karunkel

Liten 5x3 millimeter vev, som er en nodulær prominens i nasal del av interpalpebral fissur (indre kantus) mellom hud og konjunktiva. Den dekkes av konjunktival epitel og ikke keratinisert plateepitel, har også kutane adnekses strukturer og assessorisk tårekjertelvev

Fornix

Del av konjunktiva som danner blindvei der den projiserer på overflaten av bulbus. Den er pseudostratifisert sylinderepitel med mange goblet celler (kan ligne dysplasi). Inneholder assessorisk tårekjertelvev, duktuli av hovedtåregangen og lymfoid follikler. Sted for sarkoid granulomer.

Limbal konjunktiva

Annular ring av konjunktiva som strekker seg fra cornea til 3 centimeter på bulbær overflaten. Inneholder cornea epitel, stamceller i basallaget. Det er også dendritiske melanocyttter.

Palpebral konjunktiva

Dekker innsiden av øyelokket, og har pseudoglandler av Henle (innvaginasjon av overflateepitel som lager tubular og cystiske strukturer og follikler). Substantia propria er mer homogent enn i bulbær konjunktiva. Det er mer tettere bundet til tarsus (invasive lesjoner ses klinisk flat). Den har arterioler, vener, en sammensatt kapillær nettverk, lymfoid aggregat og myelinisert og umyelinisert grener av nervus trigeminus. Lymfoid aggregat nær fornix, acini og ductuli av assessorisk tårekjertel av Wolfring og Kraus. Blir papillær med allergisk og bakterielt konjunktivitt eventuelt blek ved anemiske tilstander.

Plica semilunaris (semilunar fold)

Bueformet fold av konjunktiva lateralt til karunkelen. Inneholder mange goblet celler og sjelden brusk og glatt muskulatur. Regionale lymfeknuter, preaurikulære glandler og glandula parotidis drenerer temporal del av konjunktiva. submandibular glandler drenere nasal del av konjunktiva i tillegg til karunkler

1.1.2. Mikroskopisk beskrivelse

Konjunktiva består av epitel og substantia propria. Den er 2-5 lag av sylinderepitel som sitter på sammenhengende basal lamina. Epitelcellene kan ha eosinofil cytoplasma med apikale snuter, den består også av goblet celler som skiller mucin, melanocytter (mer fremtredende i mørkhudete), langerhanske celler og intraepiteliale lymfocytter (conjunctival associated lymfoid tissue). Normalt sett er det en veldig liten andel av melanocytter i konjunktivalepitelet.



Figur 2. Mikroskopisk oversikt over fremre del av humant øye. 1. cornea, 2. linse, 3. fornix, 4. marginal konjunktiva, 5. tårekjertel, 6. tarsal konjunktiva. Bilde tatt fra: www.missionforvisionusa.org. Mission for vision. Anatomy of the human eye.

1.2. Om konjunktivale tumores

De to hovedgrupper av konjunktivale tumorer består av kongenitte og ervervete lesjoner. De deles videre i hva slags vev de kommer fra. Vi velger å fokusere på ervervede epiteliale konjunktivale lesjoner som er pigmenterte og de består hovedsakelig av primær akvirert melanose, nevus og malignt melanom.

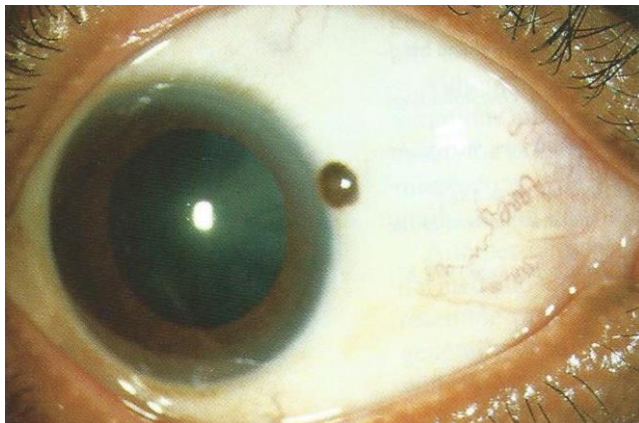
Tilstand	Anatomisk lokalisasjon	Farge	Dybde	Marginer	Lateralt	Andre spesifikasjoner	Progresjon
Nevus	Vanligvis interpalpebral limbus	Brun eller gul	Stroma	Veldefinert	Ensidig	Cyster	under 1% progredierer til konjunktival melanom
Kompleks assosiert melanose	Limbus>bulbar konjunktiva>palpebral konjunktiva	brun	Epitel	diffus	Bilateral	Flat, ingen cyster	Progredierer veldig sjelden til konjunktival melanom
Okulær melanocytose	Bulbar konjunktiva	grå	Episclera	diffus	Mest ensidig enn bilateralt	Medfødt, vanligvis 2mm fra limbus ofte med periokulær hudpigmentering	under 1% progredierer til uveal melanom
PAM	Hele konjunktiva men mest bulbart	brun	Epitel	diffus	Ensidig	Flat, ingen cyster	Progredierer til konjunktival melanom i nesten 50% av tilfellene som viser celleatypi
Malignt melanom	Hvor som helst	Brun eller rosa	stroma	Veldefinert	Ensidig	Vaskular noduli, dilatert forsyningskar, kan være uten pigment	32% utvikler metastase innen 15 år

Tabell 1. Differensial diagnose av pigmenterte epibulbære lesjoner i konjunktiva
Hentet fra Shields et al. 2006

1.3. Nevus i konjunktiva

Nevus er første gang synlig i ti-tyve årene og defineres som en litt elevert, fastsittende og diskre pigmentert lesjon hvor man vanligvis finner klare cyster ved spaltelampe biomikroskopi. Lokalisert stort sett i interparpebral bulbar konjunktiva.

Medfødte nevi er uvanlig, som regel små med jevnt farge. Men man kan også finne sjeldne medfødte nevus varianter som kissing eller spit nevus eller større nevi som giant hairy naevus.



Figur 3. Pigmentert nevus i en 5 års afrikansk-amerikansk gutt. Bilde tatt fra *Atlas of eyelid and conjunctival tumors* side 246 (Shields et al, 1999)

1.3.1. Histologi av nevus

Melanocytisk nevus er ikke en sjelden tilstand når det gjelder tumores i konjunktiva. Konjunktival bulbus (66%), plica semilunaris (8%), karunkel (22%) og palpebral konjunktiva (3%) er predileksjons steder for konjunktivale nevi (Oellers et al). Pasienter med nevus er som regel i ti-tyve årene, hos barn har de som regel ingen eller liten pigmentering, men den øker etter puberteten, graviditet eller soleksponering. (Harooni et al). Interessant nok uttrykker konjunktivale nevi progesteron reseptorer, kanskje er dette grunnen for pigment forandring etter tid. (Oellers et al). Bare 51% av konjunktivale nevi er pigmenterte, 28% delvis pigmenterte og 21% amelanotiske.

Nevi i karunkel og bulbær konjunktiva kan mangle pigmentering, med en rosaaktig farge som kan være utfordrende når det gjelder diagnostisering. Tilstanden pleier å være unilateral, og den er lokalisert, i bulbus konjunktiva og beveger seg fritt over sklera.

Et typisk tegn for nevus, funnet i 50 -65% av tilfellene, er intralesjonale epiteliale cyster, synlige ved spaltelampe biomikroskopi. Man tror at cystene kommer med tiden pga invaginering av konjunktival epitel og væske retensjon (Harooni et al) som en slags modning av vevet.

Histologisk inndeling av nevus er: junctional nevus, compound nevus og subepitelial nevus.

Samtidig har man funnet tre hovedtyper av melanocytisk organisering:

Melanocytisk type A, med intraepiteliale grupper av ovale celler

Melanocytisk type B, områder med ovale til kubiske celler.

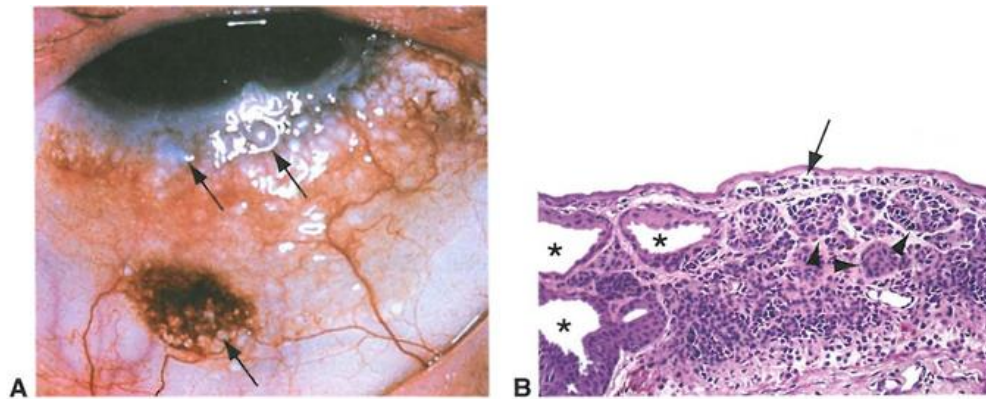
Melanocytisk type C, spindellignende celler i subepitelet.

På samme måte som dermale melanocytiske nevi, presenterer konjunktivale nevi en modning fra det som kalles junctionale nevi til subepiteliale nevi. Bare 5% av konjunktivale nevi er junctionale med nevus celler arrangert i nøster (theques) mellom epitelet og substantia propria. Det kan være vanskelig å skille dem fra PAM med atypi hvis lentiginøs vekst. De fleste junctionale nevi finnes hos de yngste pasienter, jevn brun makel eller papel med lite risiko for utvikling av malignitet.

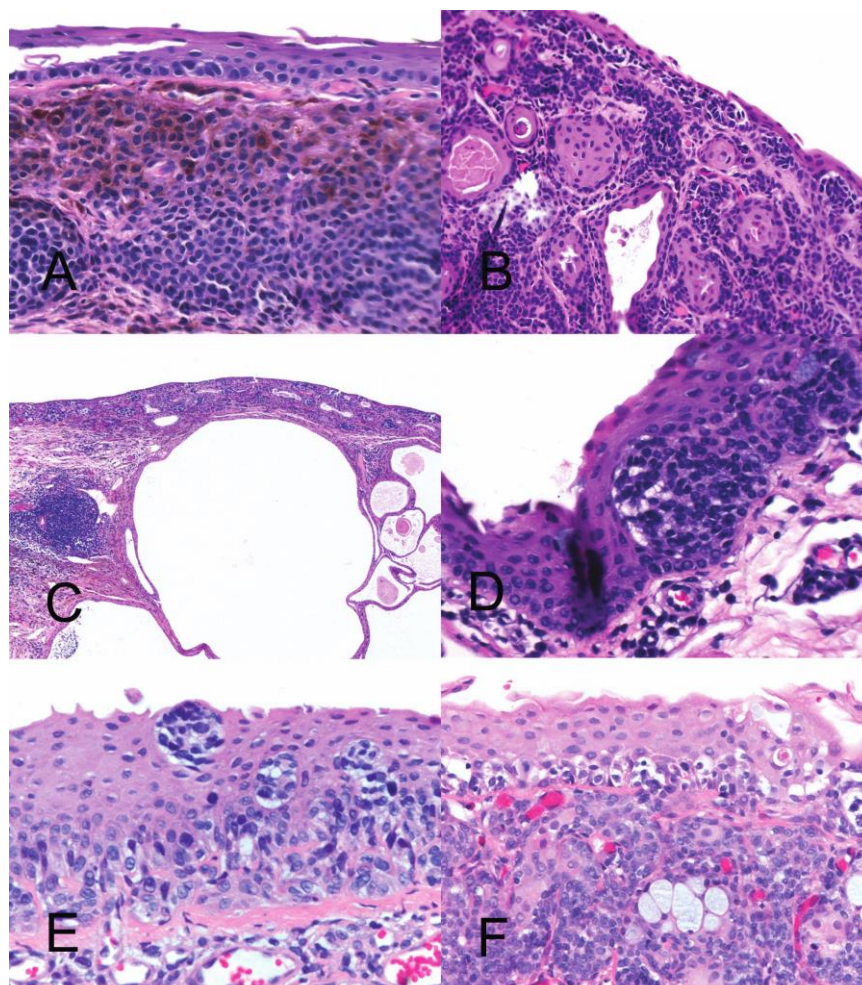
Mellom 70-75% av konjunktivale nevi er av compound type og de viser en modning fra melanocytisk celle type A til type C, med en dyp lesjon i substantia propria, typisk hos voksne mennesker. Sees ofte som en papuløst lesjon, kan være lyse eller mørkebrune, ofte med jevnt farge. Liten malignitetspotensiale.

Subepitelial/intradermal nevus er tilsvarende dermal nevus og representerer ca. 9% av alle nevi. Sees oftest hos eldre mennesker og de har melanocytiske celler type B og C i substantia propria uten intraepitelial komponent. Papilomatøst lesjon med liten eller ingen pigment. Ingen malignitetsrisiko.

Juvenil konjunktival nevus, sees ofte hos unge, kan presentere rask vekst og dermed bli suspect for malignitet, ofte junctionale men med revers modning histologisk, det vil si at nuclei og cytoplasma til melanocytter er større enn hos vanlige junctionale nevi. De kan ligne på atypisk vev, men er benigne. På konjunktiva finner man de fleste typer nevi man kan finne på huden: Spitz nevus, juvenile melanom, kombinert nevus, ballong celle nevus osv.



Figur 4. Bilde av konjunktival melanocytisk nevus. A. Typisk klinisk bilde med cyster i limbus området. B. Compound nevus, histologisk bilde med runde ovale melanocytter organisert i nøster. Melanocytter i epitel-stroma junction se pilen. Epiteliale inklusjonscyster, se stjernetegn. Bildet hentet fra boka "Ophtalmic Pathology and intraocular tumors", 2014-2015, American academy of ophtalmology, side 66.



Figur 5 Mikroskopiske bilder av ulike nevi. A, subepidermal nevus, B, Compound nevus, C, Cystisk konjunktival nevus, D, Intraepithelial nevus, E og F, Juvenil konjunktival nevus, Conjunctival Melanocytic Proliferations—Zembowicz et al 1787

1.3.1. Behandling av konjunktival nevus

Mindre enn 1% av nevi blir til malignt melanom og det kan være en utfordring å skille dem diagnostisk. Rask vekst, inflammasjon, endring i form eller farge, atypisk lokalisasjon eller residiv kan være tegn på malignitet og eksisjon eller biopsi er anbefalt i slike tilfeller. Man bruker gjerne non touch teknikk og standard double freeze-thaw kryoterapi for å unngå spredning dersom man mistenker mulig malignitet.

Dessuten pleier nevus cellene å være mer pigmenterte med årene og dette kan forveksles med vekst uten at det virkelig betyr malignitet. Unge allergikere med konjunktivale nevi kan presentere inflammet konjunktiva i nevus området, histologiske biopsier viser som regel infiltrater med plasma celler, eosinofiler og lymfocytter forenlig med benigne tilstander. (Harooni H.et al).

Stabile konjunktivale nevi trenger ellers ingen behandling, eventuelt observasjon.

Det anbefales å ta bilde av lesjonen slik at man kan sammenligne med eventuelle forandringer i konjunktiva.

Det er en utfordring, i praksis umulig og unødvendig, å screene alle nevi over år for å utelukke malignitet med tanke på at ca.6,5% av normalbefolkning har nevi i uvea og konjunktiva (NEL, malignt melanom i øyet).

Av og til kan det være vanskelig å skille malignt melanom fra nevus histologisk og det brukes kjemiske markører som immunoperoksidaser, blant annet HMB-45 .

Det finnes ikke kriterier for histologisk atypisk dysplasi klassifikasjon for nevus. (Zembowicz et al)

1.4. PAM

Tidligere kalt precancerøs melanose, benign akvirert melanose, primær idiopatisk akvirert melanose m.m. Zimmerman et al. brukte begrepet PAM for første gang for å belyse at mange intraepiteliale neoplasier er benigne og vil slutte med radikal kirurgi som ofte ble brukt for 30 år siden.

Primær akvirert melanose er en av de benigne pigmenterte lesjonene i konjunktiva (mest vanlig på bulbære del av konjunktiva) som kan bli til malignt melanom. Den forekommer oftest i 50 - 60 årsalderen, det er ingen kjønnsforskjeller i hyppigheten av sykdommen, den kan debutere i yngre alder hos menn enn kvinner 10 til 15 år yngre. PAM er ikke cystisk men

diffust, flekket eller sammenhengende og flat i motsetning til konjunktivale nevi som er synlig i barnealderen.

PAM kan involvere alle deler av konjunktiva. Pigmentene er ofte ensidige, brune og ikke grå og kan øke og minke i størrelse med tiden. Lesjonen blir ikke lysere om man beveger seg perifert fra limbus og dette er typisk i motsetning til kompleks assosiert melanose som forekommer oftest i limbus og brer seg lysere perifert ut mot fornix.

Jakobiec et al definerer fem forskjellige vekstmønstre for PAM: basilar hyperplasi, basilære nøster, intraepiteliære nøster, individuell celle invasjon i substantia propria (pagetoid vekst) og nesten komplett erstatning av epitelet med atypiske melanocytter.

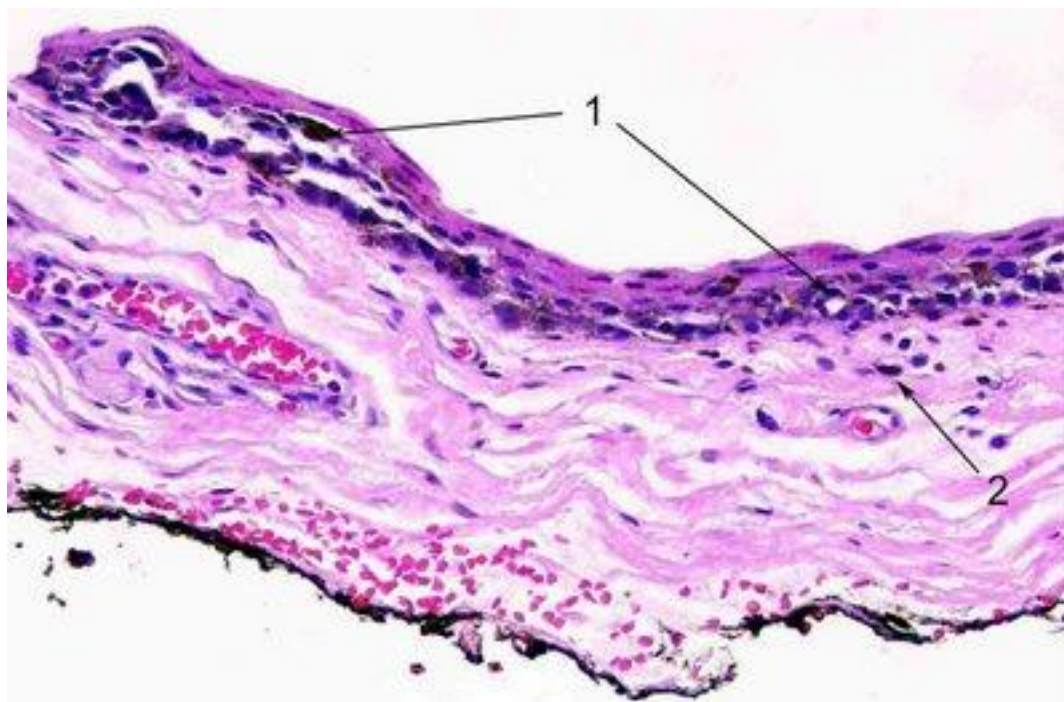
PAM er mest vanlig hos folk med lysere hud mens kompleks assosiert melanose er vanligere hos folk med mørkere hud men nyere erfaring fra OUS-U tyder på at denne forskjellen er nærmest ubetydelig: forskjell på mørk hud versus lys hud ca 1 til 1.5, når det gjelder utvikling av PAM med atypi og malignt melanom. PAM deles histologisk i to kategorier nemlig PAM med eller uten atypi. Nesten 50% av de med atypi progredierer til malignt melanom.



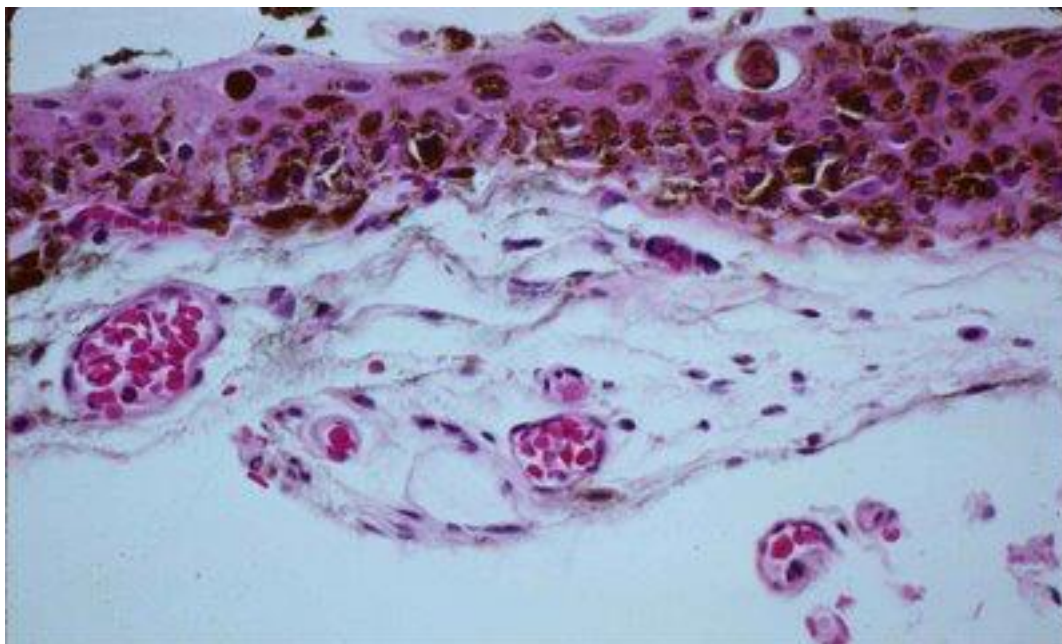
Figur 6. Bilde av PAM hos en middelaldrende person med ensidig, flekkete brun og flat lesjon på konjunktiva det er uregelmessige kanter, pigmenteringen forsvinne ikke om man beveger seg perifert fra limbus. Bilde tatt fra www.missionforvisionusa.org, Mission for vision. *Anatomy of the human eye.*

1.4.1 PAM uten atypi

PAM uten atypi (se figur 9) defineres histologisk som hyperpigmentering i epitelet (overproduksjon av melanin) med hyperplasi (proliferasjon) av basale melanocytter men uten cytologisk atypi. I kompleks assosiert melanose eller benign melanose er det også hyperpigmentering i epitelet men ingen proliferasjon av basale melanocytter.



Figur 7. Bildet viser grupper av melanocytter i basallaget av epitelet, som ikke er helt sammenbundet og er bare begrenset i epitelets basallag. Det ses noen pigmenterte makrofager i substantia propria. Bilde fra www.missionforvisionusa.org

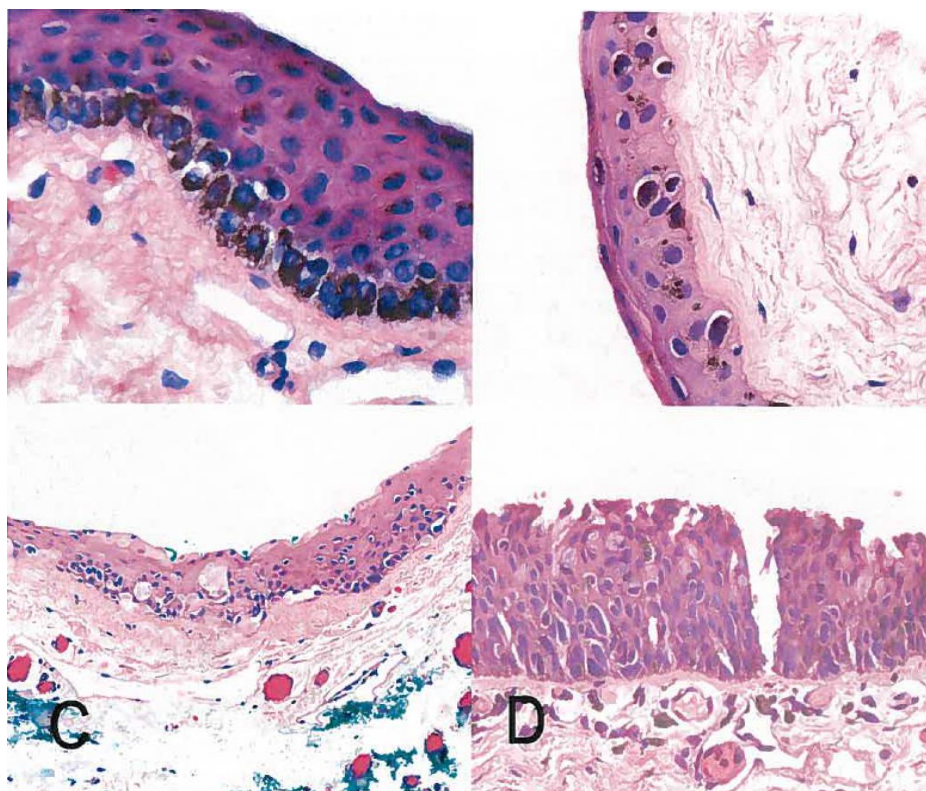


Figur 8. Dette bildet ses en tett pigmentert lesjon av konjunktiva, med enkelte melanocytter som infiltrerer epitelet. Det kan være vanskelig å si, men noen melanocytter er omgitt av en halo og i dette eksemplet ses en melanocyt med halo som ikke er forbundet til basallaget noe som er typisk for PAM med atypi. Bilde fra www.missionforvisionusa.org

1.4.2. PAM med atypi

PAM med atypi i konjunktiva skyldes overproduksjon og hyperplasi av atypiske melanocytter. Det fins også noen typer sjeldne histologiske forandringer svarende til PAM uten synlig hyperpigmentering, såkalte PAM sine pigmento. Atypi defineres som økt antall melanocytter med større nucleoli, økt kjerne/cytoplasma ratio, hyperkromatiske nuclei og varierende form og størrelse. Når celleatypien ses bare i basallaget av konjunktiva er det bedre prognose da 46% av disse kan progredierte til malignt melanom, men dersom melanocytene er av såkalt epitheloide type vil 75% progredierte til malignt melanom og videre hvis melanocytene med atypiske vekstmønster fremtrer i de høyere lag av epitelet utviklet så mange som 90% til malignt melanom i konjunktiva (Folberg et al)

Se figur 11



Figur 9 Første bilde øverst til venstre (PAM uten atypi). økt produksjon av melanin blant melanocytene i basallaget. **Andre bilde øverst til høyre(PAM med atypi lavrisiko).** melanocytene viser hyperkromatiske nuklei uten nukleoli og lite cytoplasma. **Tredje bilde nederst til venstre(PAM med atypi høyrisiko).** det ses enkelte celler som ikke lenger er forbundet til basallaget og noen grupper celler(nøster).Vekst mot overflaten av konjunktiva (pagetoid vekst) **Fjerde bilde nederst til høyre(PAM med atypi høyrisiko).** Store epiteloide melanocytter med mye cytoplasma.
Bilde tatt fra A. Zembowicz et al. 2010

1.4.3.Diagnose og behandling av PAM

Det er minst 7 differensialdiagnose ved PAM i konjunktiva. De er som følgende; nevus, kompleks assosiert melanose, malignt melanom, okulær melanocytose, kongenitt melanose, pigmentering ved addisons sykdom og pigmentering på grunn av adrenalinholdige øyedråper. På grunn av dette vil patologisvaret ikke alltid samsvare klinikken.

For å stille diagnosen PAM må pasienten inspiseres i alle deler av konjunktiva med spaltelampe. Begge øyelokk må everteres for å synliggjøre delen av konjunktiva som dekker øyelokkets bakflate, deretter kan økt pigmentering i konjunktiva dokumenteres fotografisk for senere sammenlikning.

Det er umulig å skille PAM med atypi fra PAM uten atypi med bare klinisk undersøkelse. Det må derfor tas biopsi for å klargjøre diagnosen. Biopsi gir i tillegg til klinisk undersøkelse en viktig prognostisk informasjon om sykdommen. Dersom det er en liten lesjon tas det eksisjon av hele området under biopsien.

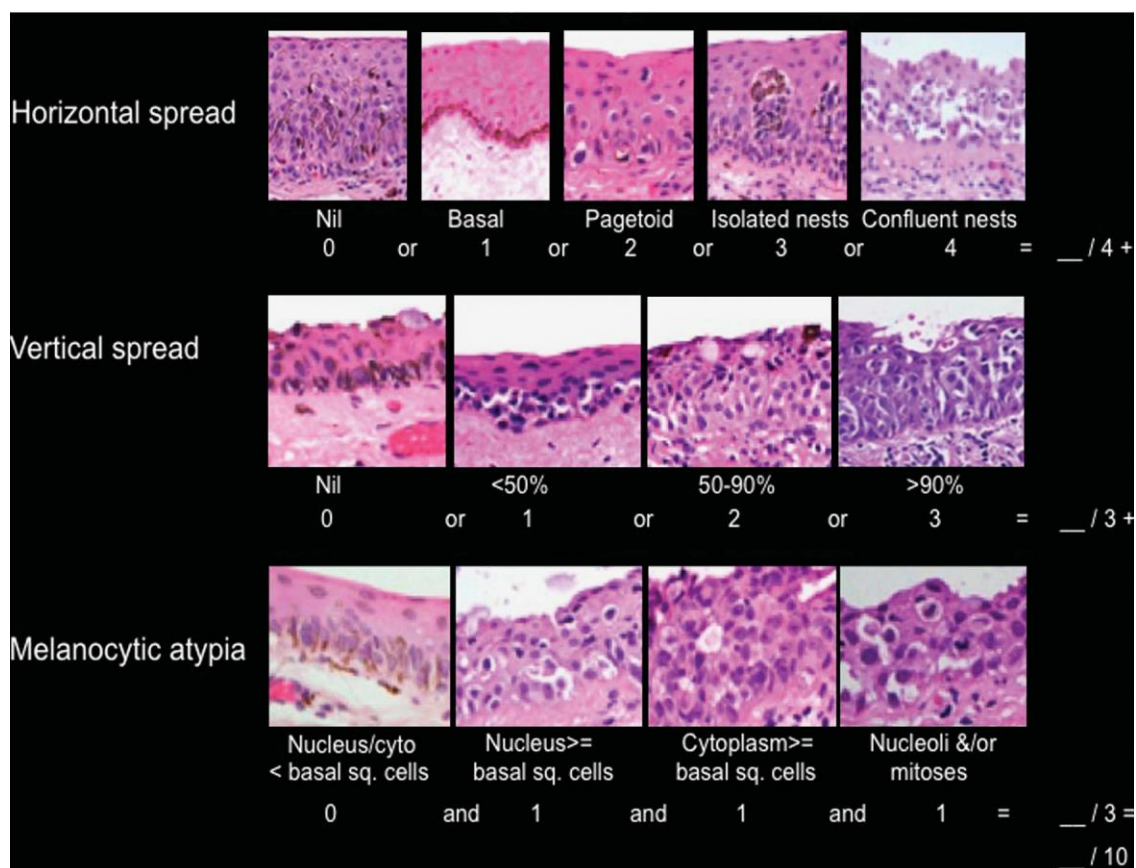
Hvis histologiske undersøkelse ikke gir holderpunkter for atypi er det unødvendig med ytterligere behandling.

Ved atypi må man forsikre seg om at alt pigmentert vev er fjernet, og med introduksjon av mitomycin (en cytotoxisk antibiotikum) er det mulig å få behandlet hele konjunktiva uten omfattende ytterligere kirurgi.

Mange mener at PAM er et diffust begrep som feilaktig innbefatter to patologiske prosesser som hypermelanose og melanocyt proliferasjon. (Kenawy et al)

I nye klassifikasjoner er tanken å bruke PAM bare som et klinisk deskriptiv begrep og begrepet konjunktival intraepithelial neoplasi (C-MIN) for å presist score grad av histologisk atypi (figur 10).

C-MIN scoring ta hensyn til horisontal, vertikal infiltrasjon og ikke minst grad av cellulær atypi. Maks scoring er 10, hvor 0 innebærer melanose, 1 er mild atypi, 2 og 3 er PAM med moderat atypi, 4 er PAM med svær atypi og C-MIN score på 5 eller mer er konjunktival melanoma in situ (Kenawy et al)



Figur 10. Ny klassifikasjon av cellulær atypi i epitel. C-MIN scoring, maks score er 10. Bilde fra Damato og Coupland, *Expert rev Anticancer Therm*, 2009.

a) Observasjon

Det anbefales kun observasjon for nevus og PAM uten atypi. Man kan for eksempel ta et bilde av pasienten og be dem komme tilbake om noen måneder for kontrollbilde. En annen fremgangsmåte er å be pasienten selv kontrollere lesjonen ved å titte ofte i speil og komme tilbake hvis forandringer.

b) Eksisjon

Når det er snakk om PAM med atypi og konjunktival melanom brukes for det meste eksisjon og kryoterapi og mitomycin i tillegg. Den andre måten er å ta alle disse tre behandlingene etter hverandre, det vil si eksisjon, kryoterapi og deretter mitomycin 0,04% 4 ganger i to uker deretter opphold i en uke og to uker til med samme dose. Dette gjelder også for malignt melanom som er begrenset til konjunktiva, men her er det 4mm reseksjonsrand og det brukes non-touch metoden for å forhindre spredning av celler andre steder. Her er det også viktig å ikke gå gjennom bowmanns kapsel som er en god barriere mot kreft.

c) Kryoterapi

Brukes som adjuvant behandling for eksiderte lesjoner med atypi og etter eksisjon av malignt melanom. Hensikten er å fjerne mikroskopiske tumor celler som kan finnes igjen i konjunktiva og med dette hindre residiv. Kryoterapi utføres som double freeze-slow thaw teknikk som danner intracellulære iskrystaller i tumor celler og induserer cellenekrose.

d) Mitomycin

Den er det mest forsket kjemoterapeutisk agent mot atypi i konjunktiva.

Brukes spesielt ved difuss atypi, som adjuvant terapi etter eksisjon av atypisk lesjon eller residiv. Fordelen med mitomycin er at den behandler hele øyeoverflate.

Mitomycin er en type antibiotika som tilhører kinolon cytostatika. Den hindrer DNA syntese og hemmer sen G1 fase og S fasen i cellesyklusen. Man tror at mitomycin kan hemme proliferasjon og induserer apoptose, men særlig av tumorceller.

Pasienten kan dryppe selv evt. få hjelp til å dryppe. dette er viktig ettersom de vanligste doseringsregimene strekker seg over flere uker og det dryppes fire ganger per dag.

1.5.Konjunktival malignt melanom

1.5.1.Definisjon og epidemiologi

Malign tumor som oppstår fra melanocyttler lokalisert i basallaget i epitelialmembran i konjunktiva og som penetrerer basallaget og går inn i subepitelial bindevev (substantia propria). Metastaserer ofte via blod.

Den molekylære biologien bak konjunktivale melanomaer ligner på biologien av dermale melanomer, det vil si, aktivering av MAPK kaskade med mutasjoner enten i BRAF eller NRAS i halvparten av tilfellene. (se Graugodas et al).

Predileksjonssted for metastaser er lever (90%), lunge (20%), skjellett (16%) og hud (12%). Okulær melanom er etter dermal melanom, den andre type melanom som finnes oftest hos befolkningen (3,7 % av melanoma tilfeller) og den primær intraokulær malign tumor hos voksne.

2% av alle okulære maligniteter er konjunktivale melanomer mens 5% av okulære melanomer er også konjunktivale. Sees oftest hos voksne mennesker mellom 55-65 år, høyeste forekomst blant kauasiere og ingen kjønnsforskjell selv om noen studier rapporterer høyere insidens hos menn (Jovanovic et al).

Insidensen for malignt melanom i øyet i Norge er 5-8 per million innbyggere. Når det gjelder konjunktival melanom er insidensen mellom 0,4-0,8 per million innbyggere, men insidensen øker med alder, mer enn halvparten av pasienter over 60 år og sjelden hos unge under 20 år. Nye studier viser økt insidens hos hvite menn i Statene, Finland og Sverige. De siste 27 år opp til 295% økt insidens. Det er en tilværende økning i insidens når det gjelder dermale melanomer som kan tyde på en felles opphavsmønster knyttet til soleksponering (Jovanovic et al).

Table 1. Pathologic tumor classification for malignant melanoma of the conjunctiva.

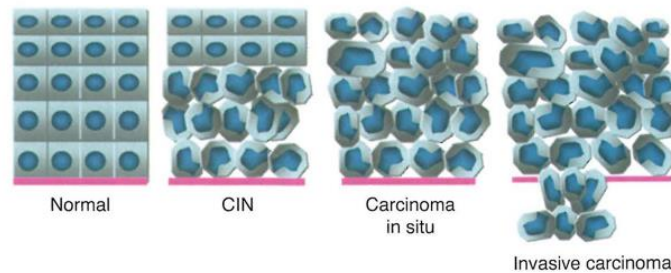
Primary tumor	
pTX	Primary tumor cannot be assessed
pT0	No evidence of primary tumor
pT(is)	Melanoma of the conjunctiva confined to the epithelium [†]
pT1a	Melanoma of the bulbar conjunctiva not more than 0.5 mm in thickness with invasion of the substantia propria
pT1b	Melanoma of the bulbar conjunctiva more than 0.5 mm but not more than 1.5 mm in thickness with invasion of the substantia propria
pT1c	Melanoma of the bulbar conjunctiva greater than 1.5 mm in thickness with invasion of the substantia propria
pT2a	Melanoma of the palpebral, forniceal or caruncular conjunctiva not more than 0.5 mm in thickness with invasion of the substantia propria
pT2b	Melanoma of the palpebral, forniceal or caruncular conjunctiva more than 0.5 mm but not more than 1.5 mm in thickness with invasion of the substantia propria
pT2c	Melanoma of the palpebral, forniceal or caruncular conjunctiva more than 1.5 mm in thickness with invasion of the substantia propria
pT3	Melanoma invades the eye, eyelid, nasolacrimal system, sinuses or orbit
pT4	Melanoma invades the CNS
[†] pT(is) melanoma in situ (includes the term 'primary acquired melanosis') with atypia replacing 75% of the normal epithelial thickness, with cytologic features of epithelioid cells, including abundant cytoplasm, vesicular nuclei or prominent nucleoli and/or presense of intraepithelial nests of atypical cells. This definition of 'melanoma in situ' was only issued in the seventh edition of the tumor, node and metastasis staging system, and may be modified following further validation and generalized use of the conjunctival melanocytic intraepithelial neoplasia scoring system. Data taken from [17].	

Tabell 2. Patologisk tumorklassifisering av malignt melanom i konjunktiva. Fra Harooni et al
pT(is) er synonymt med PAM med atypi

1.5.2. Risikofaktorer

Ca. 60 % av konjunktivale melanomer kommer fra PAM og 13% av PAM tilfeller med grov atypi blir til melanomer. Folberg og medarbeidere har vist at 46% av pasienter med PAM med atypi utvikler konjunktivalt malignt melanom med økning opp til 90% for de med atypi av epiteloid type (Krohn et al). Det er lite sannsynlig at PAM uten atypi eller med lett atypi kan bli til melanom. 25% av nevi blir til invasive konjunktivale melanomer og nesten aldri de novo. Til tross for at konjunktivale melanomer de novo er veldig sjeldne så anses de for å ha høyere risiko for metastasering og død sammenlignet med de som utvikler seg fra nevus eller PAM (Jovanovic et al, Oellers et al).

Det er en sammenheng mellom økt størrelse av PAM og økt risiko for utvikling av malignitet (Jovanovic et al). Liten pigment, tidligere dermale eller iris nevi og UV lys eksponering er disponerende faktorer for utvikling av konjunktival malignt melanom

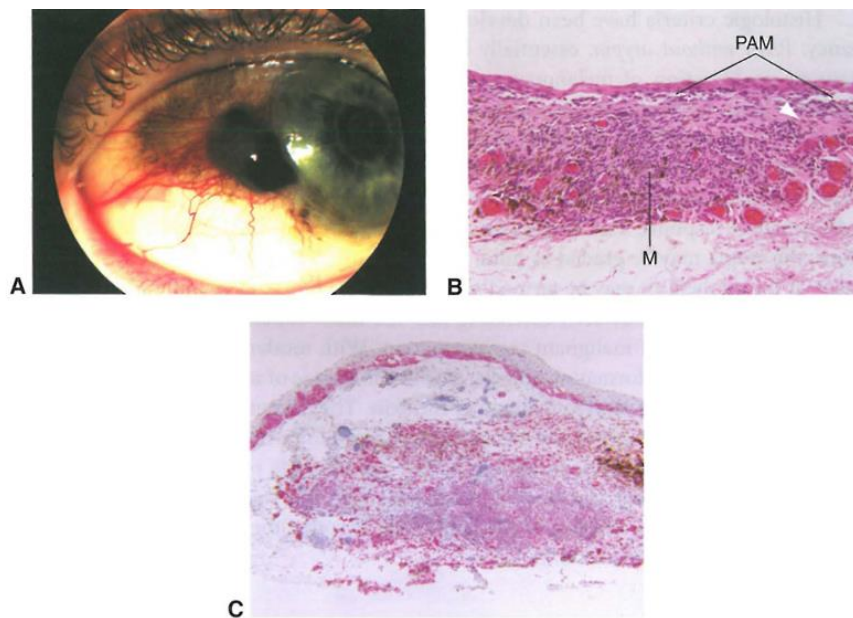


Figur 11. Skjematisk tegning av ocular plateepitel neoplasi (OSSN). Først normal epitel, konjunktival intraepitelial neoplasi (CIN) etter, carcinoma in situ (CIN lik eller over 5), og siste tegning invasiv karsinoma. Bilde hentet fra boka "Ophtalmic Pathology and intraocular tumors" 2014-2015, American academy of ophtalmology, side 79

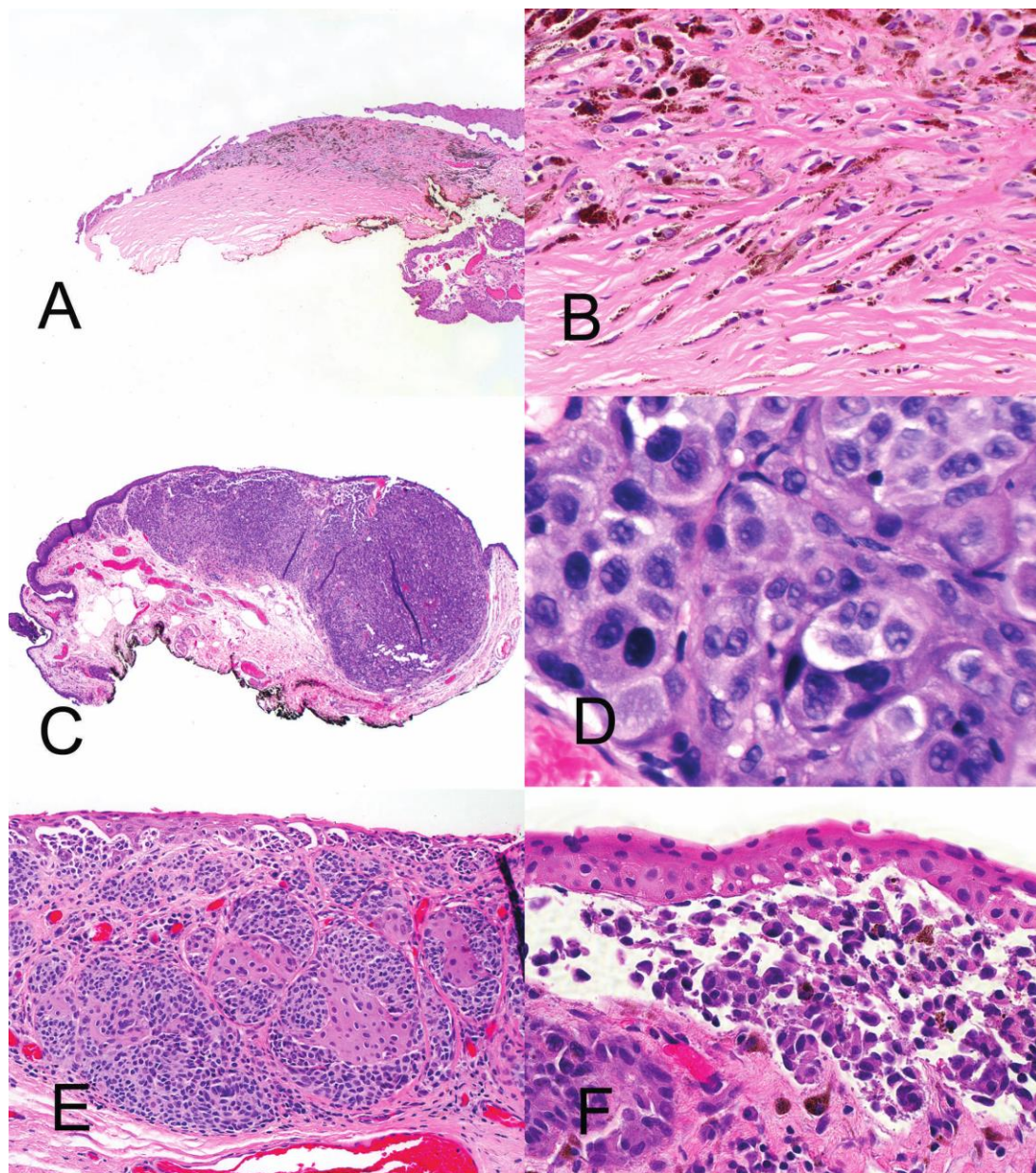
1.5.3. Klinikk

Sees ofte som en unilateralt elevert pigmentert lesjon i konjunktiva ved spaltelampe undersøkelse. Små forsyningskar rundt lesjonen eller PAM områder sees ofte. Smerter eller irritasjon er sjeldne. Lesjonen er oftest lokalisert i bulbær konjunktiva temporalt, limbus området kan ofte være affisert. Dårligere prognose for de lesjoner som befinner seg i palpebrae eller fornix, grunnet økt adheranse med underliggende vev og økt fare for rask metastasering. Malignt melanom i konjunktiva er ikke alltid lett å oppdage, kan forveksles med andre tilstander som konjunktival nevus. Dessuten finnes det lesjoner sine pigmento (malignt melanom uten pigment), umulig å observere klinisk.

Når det gjelder screening av konjunktival melanom så tar man full undersøkelse, røntgen bryst, UL lever, UL hals og lever markører i blod.



Figur 12. Melanom fra PAM. A, klinisk utseende, nodulær, vaskularisering. B, histologisk bilde Melanom (M), invasiv vekst. C, Melan-A rød immunostatin bekrefter diagnose melanom. Bilder fra boka "American Academy of ophtalmology. Ophtalmic Pathology and intraocular tumors", 2014-2015, side 70.



Figur 13. Mikroskopiske bilder av malignt melanom: A, B, konjunktival melanom med spindel og epiteloide celler, C,D, konjunktival melanoma, epiteloid celletype, E, konjunktival melanom med invasiv vekst, F, tidlig invasiv melanom. konjunktival nevus, konjunktival Melanocytic Proliferations—Zembowicz et al.

1.5.4. Behandling

I Norge har det vært en utfordring for helsesystemet å garantere kreftpasienter en tidsgaranti for behandling av kreft som innebærer at behandlingen blir satt i gang tidnok slik at man unngår spredning av sykdommen eventuelt alt for lang ventetid med angst og fortvilelse før behandlingen blir igangsatt.

På grunn av dette ble det utarbeidet en nasjonal prioriteringsveileder ved mistanke om ondartet sykdom i øyet, orbita eller øyets omgivelser. (Helsedirektoratet.no) Maksimumsfrist for prioritert helsehjelp er 4 uker og det tas hensyn til type svulst; maligne melanomer prioriteres ovenfor basalcelle-carsinomer.

Behandlingsmål er enten kurasjon eller palliasjon, men en effektiv behandling av konjunktival melanom er vanskelig på grunn av rapportert høy risiko for residiv.

En annen utfordring når det gjelder behandling av intraokulære eller konjunktivale melanomer er at systemisk kjemoterapeutiske behandlinger penetrerer ikke gjennom blod-retina barriere og at målorganet, dvs. øyet, representerer ca. 0,0001% av kroppen som må behandles. Dermed ser det ut som at lokal kjemoterapi virker som en mer fornuftig behandling versus systemisk (Fernandes et al). Det er dessuten fordeler med lokal terapi, det vil si at man får behandle hele konjunktiva uavhengig av om det foreligger melanotiske rester med eller sine pigmento (Krohn et al).

Primær behandling er lokal eksisjon med mest mulige frie marginer og kryoterapi. Teknikken som litteraturen anbefaler for eksisjon er no-touch teknikk, dvs at man fjerner lesjonen uten å ha kontakt med affisert område for å unngå potensiell metastasering av maligne celler. En del publiserte studier viser at dette bare er en trend og at det ikke er evidensbasert praksis (Oellers et al).

Adjuvant behandling inkluderer mitomycin og brakyterapi, sistnevnte spesielt for store affiserte områder. Insisjons biopsier anbefales ikke på grunn av fare for spredning. Kenawy N. et al bruker brakyterapi etter eksisjonssår tilheling og mitomycin bare hvis intraepitelial spredning eller underliggende C-MIN.

Residiv prosent etter første behandling i en 5 års periode er 26% og litt over halvparten av behandlede pasienter får residiv etter 10 år. Ved store affiserte områder anbefales map-biopsi av området.

Sentinel lymfenodal biopsi (SLNB) for gradering av sykdomsutbredelse er fortsatt-kontroversiell og krever spesialisert personell for dette. Noen mener at det kan være nyttig hvis tumor har mer enn 2 mm tykkelse eller mikroskopisk vaskularisering (Jovanovic P. et al), det påpekes at distal metastasering kan finne sted uten at dette blir oppdaget via SLNB eller finnes det ingen konsensus angående bruk av teknikken. (Kenawy N. et al).

Enukleasjon bør vurderes som primær behandling ved store svulster, betydelig gjennomvekst av sklera eller omkransning av synsnerven mer enn 180 grader. Ved stadium 3 og 4 og ved metastaser vurderes lever reseksjon hvis solitære eller begrenset antall metastaser. Eventuelt stereotaktisk strålebehandling.

Isolert leverperfusjon, radio- eller kjemoembolisering kan brukes med pasienter med multiple levermetastaser.

T3 og T4 svulster bør tilbys deltakelse med utprøvende behandling.

1.5.5. Prognose

Prognosen ved malign melanoma avhenger av tykkelse , størrelse og tumor lokalisering. Tumores med tykkelse lik eller over 4 mm og størrelse over 10 mm har dårlige prognose. De lokaliserte i konjunktival fornix, plica semilunaris eller karunkel har også dårlig prognose med 50 % risiko for lokal residiv.

Metastaseutvikling hos 20-30% av tilfellene, estimert 5-årsmortalitet i 12-19% og 30% etter 10 år. På grunn av at konjunktivale melanomer er så sjelden, finnes det ikke randomiserte kontrollerte studier som kan definere den beste behandlingen for tilstanden (Jovanovic et al).

Metastase skjer oftes via lymfe, også blod, vandige dreneringskanaler, arterier, vener. Små tumorceller vandrer fra primært område og vokser sakte andre steder i kroppen. Denne prosessen kan ta mange år før pasienten får symptomer. Distale metastaser sees oftest i lungene, peritoneum, lever, hjerne, hud osv.

Metastase	Død
Tumor de novo	Tumor de novo
Lesjon i palpebra	Fornix lesjon
Nodulær tumor	Nodulær tumor
Initial orbital invasjon	Karunkel lesjon
Patologiske tumor marginer	Plica lokalisering
Tumor tykkelse (>1-2mm)	Tumor tykkelse (>1-2mm)

Tabell 3. Prediktive faktorer for metastase og død av konjunktivale melanomer
Tabellen er hentet fra Oellers and Karp. Risiko for residiv og malignitet utvikling korrelerer med lesjon størrelse.

2. Metode

2.1.Vurdering av litteratur/internasjonalt praksis

For å kartlegge internasjonale retningslinjer og anbefalt praksis utførte vi søk på 3 måter:

1. Fagbøker i oftalmologi.

Spesielt American Academy of ophtalmology. Ophtalmic Pathology and intraocular tumors (2014-2015). The eye M.D Assosiation, Bowling B. Kanski's clinical ophtalmology a systematic approach, Shields J.A., Shields C.L. Atlas og eyelid and konjunktival tumors, General ophtalmology, Vaughan et al, Clinical Eye Atlas, Gold D.H et al.

2. Artikler, spesielt oversiktsartikler, fra siste ti år:

Graugodas et al, Zembowicz A. et al, Jovanovic P. et al, Kenawy N. et al, Oellers P. et al, Harooni H. et al.

Formålet med innhenting av kunnskap for dette arbeidet er å finne fram de fleste artiklene med systematiske oversikter og samtidig de mest oppdaterte artiklene av best kvalitet.

Vi fant en artikkel på norsk om primær akkvirert melanose i konjunktiva, Krohn et al.

3. Søk på internett og systematiske søk i databaser.

Kildene vi bruker er funnet via søkemotoren McMaster Plus. Pubmed og uptodate var databasene McMaster Plus henviste oss til. Vi brukte også google scholar på internett,

Søkeord på engelsk var blant annet: conjunctival melanoma, conjunctival and melanocytic and neoplasia, primary acquired melanosis, ocular melanocytic nevus, conjunctival nevus, conjunctival melanocytic lesions, mitomycin.

Vi gjennomførte tilsvarende søk på norsk, men McMaster Plus henviste oss ofte til engelske artikler og de fleste relatert til hud og uvea. Det vil si at det finnes ikke mye litteratur om pigmenterte lesjoner i konjunktiva på norsk.

2.2.Intervju med kirurger ved Oslo universitetssykehus.

For å kartlegge klinisk praksis ved øyeavdelingen i Oslo ble flere metoder vurdert. Søk i pasientjournaler og kartlegging av biopsier og operasjoner ble vurdert. Det ble søkt personvernombudet ved Oslo universitetssykehus, som svarte at det må søkes om slike prosjekt og man må ha en god grunn til å søke for eksempel arbeid med kvalitetssikringsprosjekter.

Malignt melanom er en sjelden diagnose, og søk i journaler ville gitt oss få tilfeller. Vi fikk inntrykk av at cirka 1-2 tilfeller av konjunktival malignt melanom ble behandlet ved Oslo universitetssykehus per år. Noen vil være residiv tilfeller.

Mange biopsier av PAM er primære, men noen vil være oppfølgingsbiopsier og vi måtte ha kartlagt ganske mange tilfeller av PAM for å skaffe oss et godt inntrykk av behandlinegn. Vi fikk inntrykk av at det ble utført totalt ca 60-80 konjunktivalbiopsier per år ved Oslo universitetssykehus og av disse er kanskje rundt 15 av PAM og noen få av disse viser atypi.

Render i antall milimeter under eksisjon ved atypi tilfeller var over 4 mm.

Vi bestemte oss at beste måte å kartlegge klinisk praksis var å intervju en eller flere øyeleger og kirurger som arbeider ved okuloplastisk seksjon. Vi fant at ved å intervju seksjonsoverlegen ville vi få en god beskrivelse av hvordan disse tilstandene håndteres.

Vi var spesielt interessert i å finne ut om behandlingen på øyeavdeling Oslo Universitetssykehus Ullevål er i overensstemmelse med Kunnskap og behandlingen som finnes i utlandet. Den 05.09.15 klokka 13:00 fikk vi mulighet til å intervju en av seksjonsoverleger på okuloplastisk seksjon som har ansvar for behandlingen av tumores og lesjoner i øyelokk, orbita og konjunktiva på øyeavdelingen.

Intervjuet ble nøye forberedet. Etter at litteraturen var gjennomgått valgte vi ut aktuelle spørsmål. Det ble også gjort opptak av intervjuet.

I tillegg var vi i samtaler med patolog ved Patologisk-anatomisk avdeling for å få inntrykk av mikroskopisk vurdering av konjunktivale lesjoner og spesielt PAM med og uten atypi.

Vi tok med oss en liste med flere spørsmål angående behandling og oppfølging av PAM, nevus og konjunktival melanoma. (se appendix 7.1)

3. Resultat

3.1. Vurdering av internasjonal praksis

Søket i McMaster plus viste bare en studie som var av høyeste kvalitet: UptoDate- (Graugodas) og fem oppdaterte systematiske oversikter følger etter når det gjelder kvalitetsrangering, uptodate: (Zembowicz A. et al, Jovanovic P. et al, Kenawy N. et al, Oellers P. et al, Harooni H. et al.). Søkeordene som ble brukt her var: conjunctival and melanocytic and neoplasia. Vi brukte som sagt en del bibliografi og artikler anbefalt av vår veileder, blant annet den eneste norske artikkel vi fant om emnet (Krohn J. et al). Denne artikkelen og artikkelen fra Norsk elektronisk legemiddelhåndbok om malignt melanom i øyet er de eneste kilder vi brukte på norsk.

Sistnevnte artikkel om nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av malignt melanom i øyet.

Når det gjelder konjunktival melanom fant vi lite litteratur om emnet i sammenligning med for eksempel dermale eller uveale melanomer. Det finnes veldig få randomiserte kontrollerte studier om alternative behandlinger av konjunktivale melanomer grunnet sjelden tilstand og behov for større konsensus histologisk og klinisk.

Mer forskning trenges om tilstanden, spesielt når det gjelder genetikk og molekulære årsaker bak sykdommen.

3.1.1 Internasjonal behandling og oppfølging av konjunktival nevus

Dersom biopsi viser nevus er dette en benign tilstand og ikke nødvendig med kontroll. Pasienten bør ta kontakt hvis forandringer.

3.1.2 Internasjonal behandling av PAM

Uten atypi: internasjonalt anbefales PAM uten atypi (en liten lesjon under 2 klokke timer) behandlet med periodisk observasjon.

Med atypi: Ved større lesjoner (over 3 klokke timer) er behandlingen likt for både PAM med og uten atypi ettersom det er klinisk umulig å skille dem. Det anbefales fullstendig eksisjon og kryoterapi i sårkantene. Veldig store lesjoner kan være umulig å eksidere, da anbefaler man å ta kartbiopsi av alle fire kvadranter før behandlingen initieres. Hvis biopsien viser atypi gjør man fullstendig eksisjon, kryobehandling og til slutt mitomycin.

Oppfølging alltid ved atypier, tettere oppfølging de første årene etter operasjonen, mellom 3 og 6 måneder, ingen internasjonal enighet.

3.1.3 Internasjonal behandling og oppfølging av konjunktivalt malignt melanom

Ved mistanke om malignt melanom må man alltid prøve å gjøre en fullstendig eksisjon med god margin, det anbefales 3 eller 4 mm. konjunktival malignt melanom in situ og PAM med atypi behandles på samme måte.

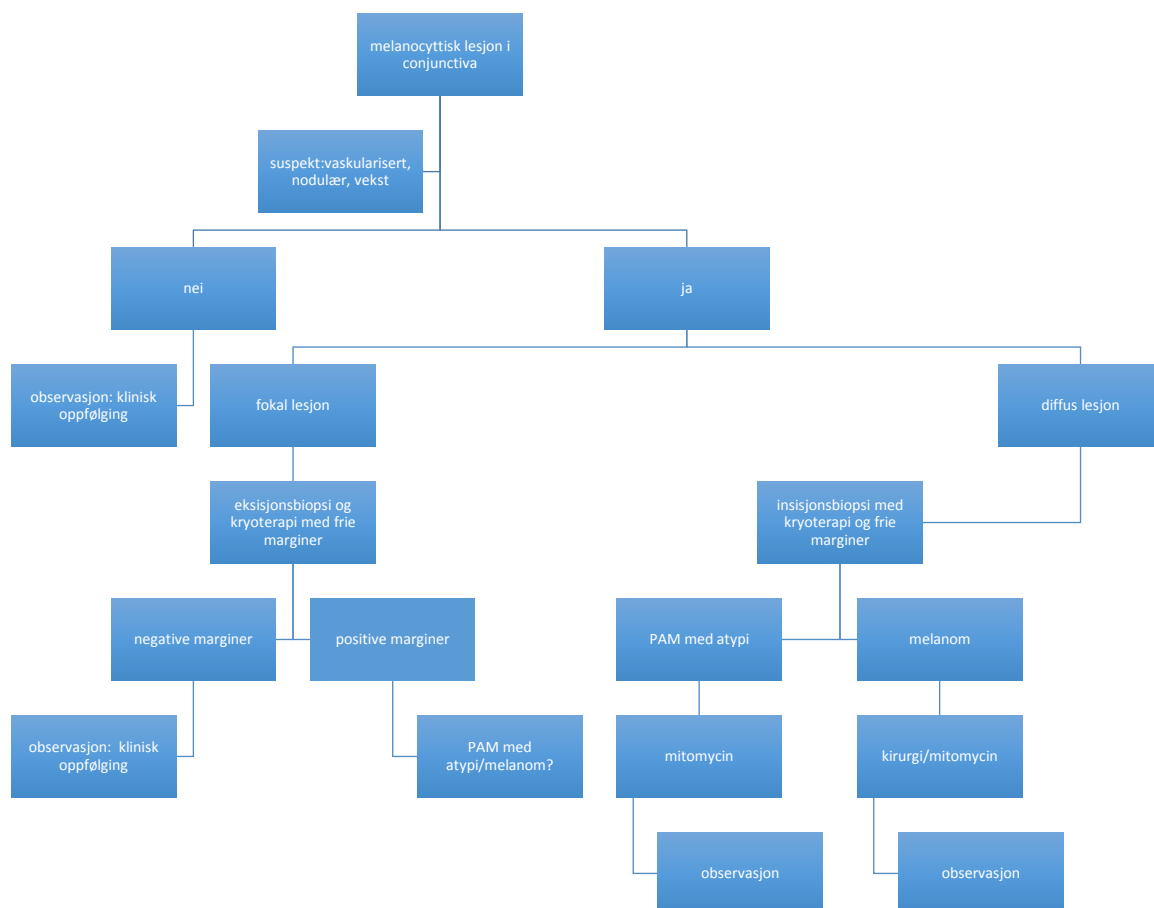
De fleste vil i tillegg bruke behandling med mitomycin (Krohn et al, American Academy of ophtalmology, Chalasani et al, Shields et al.2004, Jovanovic et al). Noen bruker mitomycin som primærbehandling uten kirurgisk fjerning dersom store områder i konjunktiva er affisert (Krohn et al)

Vi ser at det ikke finnes noen retningslinjer i forhold til lengde på mitomycin behandling og at den varierer fra artikkel til artikkel , selv om alle er enige i primær hovedbehandling og at mitomycin er en effektiv adjuvant behandling mot atypier og melanomer i konjunktiva.

Noen bruker brakyterapi og external beam radiotherapy mot konjunktival malignt melanom (Jovanovic et al, Chalasani et al, Shileds et al.2004, Kenawy et al)

Ved malignt melanom tas det i tillegg CT thorax, UL lever, LDH og lever prøver for å utelukke metastase.

Det finnes varierende data i forhold til oppfølging av konjunktivale maligne melanomer, tett oppfølging etter behandlingen er anbefalt.



Figur 14. Algoritme for behandling av pigmenterte konjunktivale lesjoner. Anbefalt behandling for melanocytiske lesjoner i konjunktiva og kornea (Chalasani R. et al)

3.2. Presentasjon av intervjuet med kirurgen

Noen viktige momenter.

Lang klinisk erfaring og nøye klinisk undersøkelse ikke kan forutsi om en lesjon er uskyldig eller premalign, spesielt gjelder dette PAM. Derfor er biopsi nødvendig. Alle flekker taes det biopsi av, og svaret kan være overraskende og uventet.

Unge personer under 20-30 år har veldig sjelden atypi eller malignitet og nytilkommet forandringer i konjunktiva spesielt palpebrae, må mistenkes som maligne og eksideres bort. Av og til fjernes det benigne tilstander bare fordi pasienten er engstelig, fordi pasienten er veldig ung med engstelige foreldre eller av estetiske grunner. Behandleren anbefaler som regel å være avventende når det ikke er grunn til å mistenke atypi.

Vekst og forandring: Rutinemessig bør behandleren huske å skrive i journalen at pasienten bes om å følge med på selv, titte i speilet og ta kontakt hvis det kommer tilbake. Når det gjelder benigne pigmentflekker er det som sagt før, observasjon som gjelder, men dersom

flekken er ujevnt, stygt, mørkt og elevert vurderer man å fjerne det, og særlig ved alder over 40-50 år og samtidig observert pigmentvekst. Andre grunner som taler for eksisjon er når en nevus har sendt en pigment over på kornea eller befinner seg på innsiden av øyelokket, i palpebral konjunktiva. Ved klinisk tilkommet pigmentforandring som er benign tar man akkurat det man må av lesjonen, det vil si eksisjon med knapp margin. Når det gjelder kompleks assosiert melanose så ser man at sidelike forhold på begge øyene betyr som regel benign tilstand, mens atypi er som regel unilateral. Det finnes hyppigere tilfeller med atypi og malignt melanom hos lyse enn hos mørke pasienter, men forskjellen mellom dem er mindre enn man kan tro 1 til 1,5.

3.2.1 Behandling og oppfølging av konjunktival nevus ved OUS

Dersom biopsi viser nevus, trenger man ingen ytterligere behandling og ingen oppfølging.

3.2.2 Behandling og oppfølging av PAM ved OUS

Det er ved PAM behandlingen og oppfølging kan være vanskelig og omsdiskutert, spesielt dersom det påvises atypi eller det er et stort område av konjunktiva som er affisert, slik at man ikke klarer å fjerne alt.

Man vil alltid gjøre eksisjon. Dersom lesjonen er mindre enn ca.3-4 klokke timer fjernes alt. Ved stor mistanke om atypi kan man supplere med kryobehandling.

Dersom PAM er mer enn 3-4 klokke timer vil man gjøre en kartbiopsi, dvs, det tas flere små biopsier fra forskjellige områder i lesjonen for å få en oversikt av malignitet/atypi utbredelse. Videre oppfølging og behandling avhenger av biopsisvar.

Dersom ingen atypi er ikke videre oppfølging nødvendig ved OUS. Pasienten kan se i speilet og ved ny pigmentflekk, må det tas kontakt.

Dersom atypi oppfattes dette som en premalign tilstand. Man eksidert alt, kryobehandler eksidert området og bruker mitomycin som adjuvant behandling.

Avdeling bruker 0,04% mitomycin 4 ganger daglig i 2 uker, en ukesopphold og 2 uker til med mitomycin. Men kombinasjonen 1 uke 4 ganger daglig annenhver uke i 3 uker er også brukt. Oppfølging av atypier er hver 6. måned i 5 år.

3.2.3 Behandling og oppfølging av malignt melanom ved OUS

Konjunktivalt malignt melanom er sjelden. Ved klinisk mistanke vil man alltid prøve å fjerne hele lesjonen med god margin på minst 4 mm og i tillegg gjøre kryoterapi av kantene.

Det brukes mitomycin på samme måte som ved PAM med atypi behandling, dvs, 0,04% 4 ganger daglig i 2 uker, en ukes opphold og 2 uker til med mitomycin.

Oppfølging hver tredje måned de første 2 år og hver 6.måned fram til 5 år til sammen. Ved mistanke om residiv, må dette fjernes raskt.

Det tas full undersøkelse, UL hals, UL lever, LDH, blodprøver lever med tanke på metastaser, på OUS gjøres dette ved diagnose tidspunkt og ikke hvert år ved kontroll.

3.3. Sammenligning mellom internasjonal praksis og OUS

Hovedinntrykket er at behandlingen ved OUS følger internasjonale retningslinjer og anbefalt praksis. Det er imidlertid litt forskjellige behandlinger som gjøres rundt om i verden, spesielt adjuvant behandling som stråling og interferon, og det er vanskelig å vite hvor utbredt disse er eller om det benyttes mer på forsknings- og forsøksstadiet.

3.3.1 Sammenligning av behandling for nevus

Nevus er en benign tilstand og det er lite diskusjon om hva som er riktig behandling og oppfølging. Det er nok ulike grenser for når man skal fjerne en flekk av kosmetiske grunner.

3.3.2 Sammenligning av behandling av PAM

PAM er en diffus tilstand og retningslinjene er også mer diffuse. Man er avhengig av biopsisvar som viser om melanosen er med eller uten atypi.

Uten atypi: OUS behandling av pigmenterte benigne lesjoner i konjunktiva er i overenstemmelse med internasjonal praksis. Observasjon av små ikke suspekterte lesjoner er anbefalt internasjonalt. Men vi fikk et inntrykk om at det er lav terskel for å eksidere små benigne lesjoner i praksis selv om pasienten er ung og ingen tegn på malignitet. Det kan være grunnet komestiske årsaker, eller angst fra foreldrene eller pasienten selv. Av og til kan tilsynelatende benigne lesjoner vise seg å være maligne og vice versa.

Med atypi: kirurgisk eksisjon av pigmenterte suspekterte lesjoner i konjunktiva på OUS er i overenstemmelse med internasjonal praksis. På OUS brukes det blant annet non touch teknikk, stort sett anbefalt internasjonalt. Flere studier tyder på at non-touch teknikk er bare en trend og det finnes ikke data som kan bekrefte større overlevelse hos de pasientene behandlet med denne teknikken (Oellers and Karp).

Det finnes ikke internasjonal enighet i hva som er minste størrelse anbefalt å eksidere eventuelt observere, noen studier anbefaler å eksidere over en klokke time, andre 3 klokke timer eller over (Shields et al 2006)

OUS bruker mitomycin 0,04% som adjuvant behandling mot atypier, men andre steder i verden bruker metoder som 5- fluoro-uracil eller interferon α 2b. (Kenawy et al, American Academy of ophtalmology. Ophtalmic Pathology and intraocular tumors).

Det finnes ikke standard doseregime for mitomycin behandling, selv om alle er enige om at den er effektiv mot atypiske pigmentlesjoner. Ullevål bruker 2 ukers behandling, 1 ukes opphold og 2 ukers behandling. Alternativ til dette er mitomycin behandling annenhver uke, tre uker til sammen. I Liverpool for eksempel brukes en ukes behandling i 4 uker med tre ukers hvile mellom hver behandlede uka.

3.3.3. Sammenligning av behandling av konjunktivale melanomer

Up to date, Oellers and Karp, Shields 2006, blant annet anbefaler bruk av alkohol under eksisjonen av maligne lesjoner, spesielt ved korneal affeksjon, Ullevål bruker ikke alkohol og skyller bare med vann.

Oellers and Karp peker på viktigheten av bruken av et tørt felt med unngåelse av overdreven vannskylling grunnet fare for spredning av maligne celler under eksisjonen av konjunktivale melanomer. Ullevål bruker non touch teknikk, men vannskylling også.

Brakyterapi og proton beam radioterapy anses som effektive adjuvant terapier mot konjunktivale melanomer andre steder i verden (Jovanovic et al, Graugodas et al, Kenawy et al). Misotten et al mener at brakyterapi er en mer effektiv adjuvant behandling enn kryoterapi mot konjunktivale melanomer. Hverken brakyterapi eller proton beam radioterapy brukes mot konjunktivale melanomer på Ullevål. Brakyterapi blir ofte brukt mot uveale melanomer på Ullevål.

Pasienter med gjennomgått malignt melanom i konjunktiva screenes med røntgen thorax, UL addomen, UL hals, LDH og blodprøver hver 6. måned i 10 år i noen sentre i utlandet, mens på Ullevål tas det screening bare en gang ved diagnose utredning.

Ingen konsensus om mitomycin doseregimet mot maligne melanomer.

Det finnes ikke internasjonal enighet om oppfølging for de pasienter med gjennomgått atypier eller melanomer. Noen steder anbefaler oppfølging livet ut mens Ullevål inntil 5 år , selv om det er antatt 6 års grense for residivfare.

Det konkluderes med at det trengs mer forskning om behandling av pigmenterte lesjoner i konjunktiva og biologiske mekanismer bak konjunktivale melanomer for å få bedre internasjonal konsensus.

Intervjuet med seksjonsoverlegen viste stor overenstemmelse om behandlingen av PAM på avdelingen med de internasjonale anbefalinger vi fant om emnet.

4. Diskusjon

Vårt arbeid tar sikte i å finne ut om behandlingen av pigmenterte lesjoner i konjunktiva på øyeavdeling Oslo universitetssykehus Ullevål stemmer overens med internasjonal praksis. Vårt inntrykk er at internasjonale retningslinjer stemmer stort sett overens med behandlingen i Oslo.

Det finnes mange øyeavdelinger i Norge, og vi kan ikke vite hvordan behandlingen av konjunktivale lesjoner er ved disse avdelingene. Det hadde vært interessant å få vite noe om behandling av konjunktivale pigmenterte lesjoner andre steder i landet.

Ved pigmenterte lesjoner i konjunktiva må man ta biopsi, da man ikke kan vite om et lesjon har malignt potensiale klinisk. Behandlingen vil avhenge av biopsisvar.

Når det gjelder konjunktival nevus og PAM uten atypi er det stor enighet og det anbefales ingen oppfølging.

Standardbehandling av PAM med atypi og malignt melanom er stort sett lik. Problemet er at man ikke vet om det foreligger atypi ved klinisk PAM før biopsi. Ved funn av atypi vil man vurdere mer eksisjon og gjerne gjøre cryobehandling og gi mitomycin. Ved klinisk mistanke om malignt melanom vil man alltid tilstrebe fullstendig eksisjon med stor margin på 3-4 mm.

Adjuvant behandling varierer. De aller fleste anbefaler bruk av mitomycin ved PAM med atypi og malignt melanom. Noen referanser beskriver bruk av brakyterapi og proton beam behandling eller interferon og 5-fluoro-uracil. Det er vanskelig å vite om dette er vanlig behandling eller behandling som er på forskningsstadiet.

Oppfølging er viktig etter PAM med atypi og malignt melanom, men retningslinjene varierer noe. Ved malignt melanom utføres undersøkelser med tanke på metastaser, men ikke alle inkluderer dette ved oppfølging.

PAM med atypi er en premalign tilstand og malign melanom er en potensiell dødelig sykdom da 50% dør av sykdommen. I tillegg ser man en økning av tilstandene derfor er gode retningslinjer og korrekt behandling av pasientene svært viktig.

De fleste referanser kommer fra den vestlige verden og pigmentering i konjunktiva varierer med etnisitet. Dette må man ta hensyn til ved vurdering.

5. Konklusjon

Vi mener behandlingen mot pigmenterte lesjoner i konjunktiva som gis på øyeavdeling i Oslo universitetssykehus stemmer godt overens med de viktigste anbefalinger som finnes internasjonalt angående emnet.

Det er litt variasjon når det gjelder dosering av mitomycin ved PAM med atypi og malignt melanom og når det gjelder adjuvant behandling. Noen kilder oppgir adjuvant behandling med stråling og interferon, men det er vanskelig å vite hvor utbredt dette er i verden og det brukes ikke ved Oslo universitetssykehus ved konjunktivale lesjoner. Oppfølgingen etter malignt melanom varierer også noe.

6. Referansliste

A.....

Alqahtani J.M. Conjunctival Melanosis: Review of the literature. Bahrain Med Bull 2013; 35(4)

American Academy of ophtalmology. Ophtalmic Pathology and intraocular tumors (2014-2015). The eye M.D Assosiation

B.....

Baderca F., Solovan C., Boghian L.Epidemiological and morphological data og ocular melanocytic lesions. Rom J Morphol Embryol 2013,54(1):77-83.

Bowling B. Kanski's clinical ophtalmology a systematic approach. ISBN:978-0-7020-5572-0. www.elsevierhealth.com

C.....

Cerman E., Cekic O. Clinical use of photodynamic therapy in tumor. <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.05.004>.

Chalasani R., Giblin M., Conway R.M. Role of topical chemotherapy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea. review of the evidence and recomendations of treatment. Clinical and Experimental Ophtalmology. 2006;34: 708-714.

Choi. E. K, Chevez-Barrios P. Inflamed Conjunctiva Nevi. Arch Pathol Lab Med-Vol138, September 2014.

F.....

Fernandes B.F., Nikolitch K., Coates J., Novais G. Odashiro A., Odashiro P.P., Belfort R.N., Burnier M.N. Local chemotherapeutic agents for the treatment of ocular malignancies. <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2013.01.003>

G.....

Gold D.H., Lewis A.L. Clinical Eye Atlas. (DNLM:1.Eye Diseases-Atlases.WW17C641 2010) Oxford University press 2011.

Gragoudas E., Lane A. M., A. Shih, D. Carvajal Richard. Uveal and conjunctival melanomas. www.uptodate.com

H.....

Harooni H., R. Schoenfield L., Singh Arun. Current Appraisal of conjunctival melanocytic tumors: Classification and treatment. 10.2217.11.12. Future Medicine Ltd.

Helsedirektoratet. Prioriteringveileder-øyesykdommer. <https://red-data.helsedirektoratet.no/preview/#/1121/print>

J.....

Jovanovic P., Mihajlovic M., Djordjevic-Jocic J., Vlajkovic S., Cekic. S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. Int J Clin Exp Pathol 2013;6(7):1230-1244

K.....

Kenawy N., Lake S. L., S.E.Coupland, B.E. Damato. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial Neoplasia. <http://www.ncbi.nih.gov/pmc/articles/PMC3574254>

Krohn J., Monge O.R. Primær akkviert melanose i conjunctiva. Tidsskr Nor. Lægeforen nr. 18, 2005; 125: 2480-2.

M.....

Malignt melanom i øyet. Norsk elektronisk Legehåndbok

Mission for vision. Anatomy of the human eye. www.missionforvisionusa.org

N.....

Nanji A.A., Sayyad F.E., Galor A., MSPH, Dubovy S., Karp C.L. High-resolution optical coherence tomography as an adjunctive tool in the diagnosis of corneal and Conjunctival pathology. THE OCULAR SURFACE/JULY 2015, VOL.13 NO. 3/ www.theocularsurface.com

O.....

Oellers P., Karp. C. L. Management of Pigmented Conjunctival Lesions. The ocular surface 2012; 10(4):251-263.

S.....

Shields J.A., Shields C.L. Atlas of eyelid and conjunctival tumors. Lippincott Williams and Wilkins. 1999. ISBN 0-7817-1915-1.

Shields C. L., Shields J.A. Tumors of the conjunctiva and cornea. SURVEY OF OPHTHALMOLOGY volume 49. Number 1. January-february 2004.

Shields C.L., Shields J.A. Current concepts in the management of conjunctival neoplasms. Oculoplastics and orbit. Essentials in ophthalmology. 21-35. Springer Berlin Heidelberg 2006.

Shields J.A., Shields C.L. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: experience with 311 eyes. Trans Am Ophthalmol Soc/Vol 105/2007.

Shields C.L., Markowitz J.S., Belinsky I., Schwartzstein H., BA, George N.S., BS, Lally S.E., Mashayekhi A., Shields J.A. Conjunctival melanoma. Outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. ISSN 0101-6420/11/S doi:10.1016/j.ophta.2010.06.021.

V.....

Vaughan, Asbury's. General Ophthalmology. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2008 ISBN 10:0-07-144314-2.

Y.....

Yanoff M., Sassani J.W. Ocular pathology. Elsevier, 2009, ISBN:978-0-323-04232-1.

Z.....

Zembowicz A., Mandal R. V, Choopong P. Melanocytic lesions of the conjunctiva. Arch Pathol Med-Vol 134, December 2010

7. Appendiks

7.1. Spørreskjema for kirurgen, øyeavdelingen Ullevålssykehus

Prosjektoppgave om pigmenterte lesjoner i konjunktiva. Hensikten med spørreskjema er å få en generell oversikt om behandlingen av konjunktivale melanoser på øyeavdeling ved Oslo Universitetssykehus Ullevål. All data blir behandlet anonymt.

1. Hvilke retningslinjer følges for behandling av pigmenterte lesjoner i konjunktiva?

._interne retningslinjer ._internasjonale retningslinjer._klinisk erfaring ._andre.

Svar:

2.Har avdelingen rutiner for å holde seg oppdatert ift de nye kirurgiske metoder som blir brukt internasjonalt? Hvis ja hvilke?

Svar:

3. Når må en pigmentert lesjon i konjunktiva fjernes?

Svar:

4. Hva er primær behandlingen av PAM på avdelingen?

Svar:

5. Brukes mitomycin? i hvilke tilfeller? hvilken dose?

Svar:

6.Brukes kryoterapi på avdeling?

Svar:

7.Hvordan er oppfølgingen ved PAM?

Svar:

8. Tar man hensyn til hvilken type nevus det er før man behandler (for eksempel nevus of ota, junctional nevus, etc)?

Svar:

9. Hva er behandling for malignt melanom?

Svar:

10. Hvor mye periferi kant /fri margin tas det (beregnes) ved kirurgisk eksisjon av malignt melanom?

Svar:

11. Er det andre tilleggsbehandlinger (for eksempel cryotherapy, mitomycin, immunterapi, etc) som brukes ved siden av hovedbehandling for malignt melanom?

Svar:

12. Hvordan følges pasientene opp etter malignt melanom behandling?

Svar:

13. Hva skiller PAM med atypi fra malignt melanom?

Svar:

TAKK FOR DELTAKELSE !!

7.2. Appendix 2. Beskrivelse av arbeidsfordeling

Vi gikk gjennom litteraturkildene sammen og bestemte oss for å fordele oppgaven i to hoveddeler.

Kofi Boateng tok seg av introduksjonen og primær akvirert melanose og Kristian Vik skrev om melanoma og nevus.

Vi hadde noen felles arbeidsområder som for eksempel intervjuet med seksjonsoverlege på øyeavdeling Ullevål og innhenting av bildematerialet og tabeller.

I tillegg var Kofi på operasjonsstua og diskuterte oppgaven med overleger på okuloplastisk seksjon.

Kristian var på Patologisk-anatomisk avdeling og diskuterte med en patolog.

Vi sendte forespørsel om vurdering av journaloppslag til personvernombudet.

Vi deltok i flere møter med vår veileder overlege og førsteamanuensis Jon Klock Slettedal som sørget for tett oppfølging og god veiledning.